

BAB 1

PENDAHULUAN

Rasa nyeri merupakan perasaan tidak nyaman yang menyertai kerusakan jaringan dan timbul apabila rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik melampaui nilai ambang nyeri. Rasa nyeri dapat menurunkan kualitas hidup apabila tidak terkontrol, untuk menekan atau mengurangi rasa nyeri ini dapat digunakan analgesik (Mutchler, 1991).

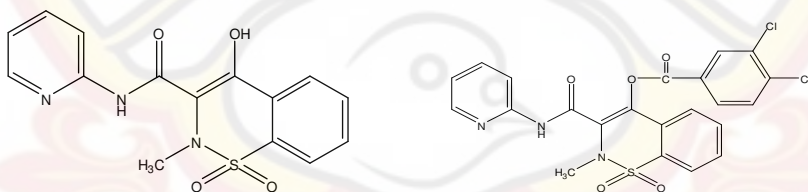
Analgesik dibagi menjadi dua golongan besar yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik seperti morfin, kodein merupakan obat penghilang rasa sakit yang kuat dan dapat menimbulkan ketergantungan bila digunakan dalam dosis yang tidak sesuai. Analgesik non narkotik bekerja pada saraf perifer. Analgesik non narkotik terdiri dari golongan steroid dan non steroid (*Non Steroid Antiinflammatory Drug's*). Beberapa contoh dari golongan steroid yaitu deksametason, betametason (Schumacher, 2007).

Piroksikam merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) turunan oksikam. Turunan ini termasuk golongan asam enolat dan mempunyai aktivitas antiinflamasi, antirematik, antipiretik dan analgesik. Substitusi gugus metil pada posisi dua menghasilkan aktivitas antiinflamasi yang optimal. Piroksikam digunakan untuk pengobatan rematik, arthritis, gout akut, spondilitis ankilosa dan menghilangkan nyeri (Purwanto & Susilowati, 2000). Piroksikam dengan dosis cukup kecil mempunyai masa kerja yang panjang sehingga memungkinkan pemberian dosis satu kali per hari, tetapi di samping keuntungan tersebut, piroksikam juga menyebabkan iritasi saluran cerna yang cukup besar. Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai NSAIDs non selektif COX (Katzung, 2002).

Untuk pengembangan senyawa obat baru diperlukan HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas) yaitu suatu hubungan kuantitatif yang menjelaskan suatu struktur kimia dapat memberikan sumbangan aktivitas terhadap struktur induknya sehingga dengan penambahan tersebut, bisa didapat suatu senyawa yang mempunyai aktivitas yang tinggi dan memberikan efek terapi yang maksimal (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Untuk mendapatkan senyawa obat baru turunan piroksikam, dalam penelitian ini dilakukan sintesis turunan piroksikam, yaitu O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam (Gambar 1.1).

Aktivitas dipengaruhi oleh sifat kimia fisika yaitu sifat lipofilik (misalnya: $\log P$), elektronik (misalnya: σ), dan sterik (misalnya: MR). Sifat lipofilik mempengaruhi penembusan membran biologis, elektronik mempengaruhi kekuatan ikatan obat-reseptor, dan sterik mempengaruhi keserasian ikatan obat-reseptor. Piroksikam dengan perhitungan menggunakan program komputer *Chem Office* mempunyai nilai $\log P$: 0,29, MR : 84,76 cm³/mol sedangkan senyawa yang akan disintesis mempunyai $\log P$: 5,309, MR : 123,86 cm³/mol



Gambar 1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam.

Sintesis O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam dilakukan dengan metode asilasi antara piroksikam dengan 3,4-diklorobenzoil klorida berdasarkan reaksi *Schotten Baumann*. Sebagai gugus asil adalah 3,4-diklorobenzoil klorida yang akan bereaksi dengan gugus OH pada piroksikam dan sebagai basa digunakan piridin. Selain sebagai basa piridin

juga berfungsi sebagai katalis dan untuk mengikat HCL yang terbentuk selama reaksi.

Pada penelitian ini dipilih gugus Cl karena gugus halogen mempunyai efek elektronegatif relatif kuat dan dapat meningkatkan sifat sterik dan lipofilik (Purwanto, 2000). Lipofilisitas merupakan faktor utama yang menentukan kemudahan obat menembus membran lemak sedangkan efek elektronik gugus dalam molekul mempengaruhi distribusi elektron, yang dapat memperkuat ikatan obat dengan molekul target. Kedua sifat tersebut di depan merupakan parameter fisikokimia yang mempengaruhi aktivitas biologis obat dan merupakan pertimbangan utama dalam merancang obat baru (Thomas, 2003). Selain itu pembentukan ester pada gugus hidroksi dapat meningkatkan stabilitas senyawa dan dapat menurunkan efek samping iritasi lambung (Jayaselli et al, 2008).

Pada senyawa hasil sintesis dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian dengan penentuan titik leleh dan kromatografi lapis tipis, serta identifikasi struktur dengan spektrofotometer UV, spektrofotometer IR, dan spektrofotometer resonansi magnetik inti (^1H -RMI). Pada penelitian kali ini difokuskan untuk mengetahui aktivitas analgesik senyawa dan membandingkannya dengan piroksikam. Adapun beberapa metode uji aktivitas analgesik antara lain metode kimia, panas, mekanik dan elektrik. Dalam pengujian aktivitas analgesik senyawa O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam menggunakan metode stimulasi kimiawi (*Writhing test*), yaitu geliatan mencit akibat konstiksi abdominal setelah pemberian bahan kimia penginduksi nyeri (Diyah et al., 2002). Metode *writhing test* ini sensitif, sederhana dan reproduksibel untuk analgesik ringan. Metode *writhing test* merupakan metode uji aktivitas yang memberikan hubungan bertingkat antara intensitas rangsangan nyeri dan dosis analgesik yang dibutuhkan untuk menahan rangsangan nyeri. Larutan

penginduksi nyeri yang digunakan pada penelitian ini adalah asam asetat 0,60%. Asam asetat dipilih sebagai penginduksi nyeri karena harganya murah namun dapat memberikan hasil yang akurat. Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus Musculus*) jantan dengan umur 2–3 bulan dan berat 20-35 gram (Turner, 1965). Potensi aktivitas analgesik obat dinilai berdasarkan kemampuan penghambatan nyeri yang teramati dari jumlah geliat (*writhing responses*) akibat stimulasi injeksi asam asetat secara intraperitoneal dan membandingkannya dengan kelompok pembanding dan kelompok kontrol.

Pada penelitian di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 3,4-diklorobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) berdasarkan metode *writhing test* dan bagaimana aktivitasnya dibanding dengan piroksikam?

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mendapatkan senyawa O-(3,4diklorobenzil)piroksikam dengan mereaksikan piroksikam dan 3,4diklorobenzoil klorida.
2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa O-(3,4diklorobenzoil)piroksikam dan membandingkannya dengan piroksikam.

Hipotesis penelitian adalah:

1. Senyawa O-(3,4diklorobenzil)piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 3,4diklorobenzoil klorida.
2. Senyawa O-(3,4diklorobenzil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*) yang lebih besar dibanding piroksikam

Diharapkan dari hasil penelitian ini senyawa O-(3,4diklorobenzoil)piroksikam dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat analgesik senyawa turunan piroksikam dengan aktivitas analgesik yang lebih besar, efek samping lebih rendah dan lebih stabil.

